



### NOTA TÉCNICA NÚMERO 83

**Solicitante:** Dra. Nadia Maria Frota Pereira

Juiza da 12ª Vara da Fazenda Pública da  
Comarca de Fortaleza

**Número do processo:**

011045997.2018.8.06.0001

**Data:** 03/03/2018

Medicamento	X
Material	
Procedimento	
Cobertura	

### SUMÁRIO

TÓPICO	Pág
1. Tema -----	02
2. Considerações teóricas-----	2-3
3. Eficácia do medicamento-----	3-4
4. Evidências científicas-----	4-6
5. Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS-----	06
6. Sobre a liberação na ANVISA-----	07
7. Sobre a incorporação pela CONITEC-----	7-8
8. Do fornecimento da medicação pelo SUS-----	08
9. Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou órgão público	08
10. Custo da medicação-----	9-10
11. Conclusões-----	10-11
12. Referências-----	12-13

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade) – (85) 99689-0669 (Maria Andreína)

nat.ceara@tjce.jus.br



## NOTA TÉCNICA

### 1) Tema

Trata-se do paciente V.A.C.Silva de 24 anos com diagnóstico de paralisia cerebral (CID.10: G809: Paralisia cerebral não especificada) em acompanhamento ambulatorial no Posto de Saúde Recamonde Campelo em Fortaleza sendo solicitado o uso de Toxina Botulínica Tipo A( Botox® Allergan 01 frasco ampola/100unidades, 04 ampolas cada 6 meses e Tizanidina (Sirdalud®) 02mg ,01cp de 12-12h por período indeterminado pela médica assistente que o acompanha.

### 2) Considerações teóricas

A paralisia cerebral é uma doença neurológica causada por uma lesão cerebral não progressiva ou malformação que ocorre quando o cérebro da criança está em desenvolvimento. A paralisia cerebral afeta primariamente os movimentos corporais e a coordenação muscular podendo levar à alterações no controle e tônus muscular, reflexos, postura e equilíbrio além de impactar no controle motor fino e funcionamento motor oral.

Existem diferentes tipos de paralisia cerebral baseados nos sintomas: espástico, hipotônico, coreoatetóideo ou misto.

A sua causa pode estar relacionada à complicações **durante** o processo do parto mas também relacionados a lesão cerebral **antes** e **após** o parto como acidentes, trauma craniano, abuso de substâncias, infecção (p.ex. meningite), negligência, entre outras lesões.

A paralisia cerebral pode provavelmente levar a alterações físicas, mas o tipo, localização e membros afetados varia de indivíduo para outro. Cada caso de paralisia cerebral é único, afeta diferentemente cada indivíduo e trata-se de uma condição que o tratamento envolve fisioterapia, fonoterapia, terapia



ocupacional, medicamentos e, em alguns casos, cirurgia para tratar os problemas motores e de crescimento. Os tratamentos e terapias podem ajudar, na tentativa de que o indivíduo acometido pela paralisia cerebral possa ter uma vida independente e o mais funcional possível, mas **não há cura atualmente para a doença.**

### 3) Eficácia do medicamento

A toxina botulínica (TBA) é uma neurotoxina produzida pela bactéria *Clostridium botulinum* que age bloqueando a liberação de acetilcolina, o principal neurotransmissor da placa motora, interrompendo a transmissão neuronal com conseqüente bloqueio neuromuscular e, por esse motivo, é usada em condições em que há atividade muscular exagerada.

Existem oito tipos de toxina botulínica (tipos A - H) mas três apresentações comerciais de TBA são aprovadas para a espasticidade pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) cujas nomenclaturas são: toxina botulínica tipo A 1 (TBA-1), toxina botulínica tipo A 2 (TBA-2) e toxina botulínica tipo A 3 (TBA-3).

As apresentações comerciais de Toxina Botulínica tipo A (TBA), têm formas de armazenamento, diluição e doses de administração diferentes. São produtos biológicos que apresentam mecanismo de ação idêntico, mas diferem em seu comportamento farmacocinético. Faz-se necessário o conhecimento das suas similaridades e diferenças, pois não há uma razão fixa de equipotência entre elas.

Não existem unidades-padrão internacionais e as unidades de uma preparação não são intercambiáveis com as de outra, ou seja, as unidades de uma formulação de toxina são exclusivas para aquele produto.



A tizanidina (nome comercial Sirdalud®), 01 comprimido contém 2,28 mg de cloridrato de tizanidina, equivalente a 2 mg de tizanidina) é um relaxante muscular esquelético que atua de forma central. O seu principal local de ação é a medula espinhal, onde evidências sugerem que, pela estimulação de receptores alfa 2 pré-sinápticos, ocorre inibição da liberação de aminoácidos excitatórios que estimulam os receptores N-metil-D-aspartato (NMDA). A transmissão do sinal polissináptico aos interneurônios espinhais, os quais são responsáveis pelo tônus muscular excessivo, é então inibida e o tônus muscular é reduzido. Adicionalmente às propriedades miorelaxantes, a tizanidina também exerce um efeito analgésico central moderado.

A tizanidina (Sirdalud®) está indicada no tratamento de:

Espasmo muscular doloroso:

- Associado a distúrbios estáticos e funcionais da coluna (síndromes cervical e lombar)
- Após cirurgia, como por exemplo, de hérnia de disco intervertebral ou de osteoartrite do quadril.

Espasticidade decorrente de distúrbios neurológicos, tais como:

- Esclerose múltipla, mielopatia crônica, doenças degenerativas da medula espinhal, acidentes cerebrovasculares e paralisia cerebral.

#### 4) Evidências científicas

A tizanidina é um agonista ( $\alpha$ -2) adrenérgico de ação central com atuação na espasticidade em pacientes com doença vascular cerebral porém com efeitos colaterais como boca seca, sedação, intervalo Q-T prolongado e alucinações em altas doses que limitaram o seu uso.

Com base em evidências de estudos de baixa qualidade tizanidina demonstrou ser eficaz em comparação com placebo e não apresenta



diferenças em termos de eficácia em relação a outros medicamentos como baclofeno e diazepam.

Existe um estudo que sugere que a combinação de tizanidina e toxina botulínica é mais efetiva do que baclofeno e toxina botulínica em pacientes com paralisia cerebral e deformidade espástica nos pés.(10)

Uma meta análise concluiu que a eficácia das drogas antiespasmódicas é pequena e que falta nos estudos, efeito na qualidade de vida nesses pacientes. Além disso os efeitos adversos dos medicamentos são altos.(09)

Em revisão da Cochrane(2016) em que se comparou intervenções farmacológicas para o tratamento de pessoas com doença vascular cerebral e espasticidade não houve evidências suficientes de alta qualidade para ter-se conclusões generalizadas sobre o uso de drogas antiespásticas após a doença vascular cerebral(AVC).

Uma diretriz da *American Academy of Neurology* e da *Child Neurology Society* considera a toxina botulínica tipo A um tratamento efetivo para a espasticidade segmentar/localizada e contratura muscular que interfere no movimento em crianças e adolescentes com paralisia cerebral. A diretriz enfatiza que o melhor tratamento envolve o cuidado multidisciplinar com cuidados clínicos e cirúrgicos.

A diretriz encontrou na toxina botulínica tipo A um tratamento efetivo e geralmente seguro na redução da espasticidade nos membros superiores e inferiores; no entanto, riscos podem ser observados como em alguns casos isolados investigados pelo FDA de fraqueza generalizada após o uso da toxina botulínica para o tratamento da espasticidade com desfecho desfavorável.

A diretriz recomenda ainda o uso de medicamentos como o diazepam e a tizanidina para a espasticidade generalizada mas ressalta que os dados sobre a tizanidina são insuficientes em relação ao seu efeito sobre a sua função



além dos potenciais efeitos colaterais, particularmente o risco de toxicidade hepática.(10)

##### 5) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS

O SUS oferece para o tratamento da espasticidade baseado no Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica da Espasticidade, a toxina botulínica do tipo A.

A PORTARIA Nº 2.979, de 4 de DEZEMBRO de 2013 estabelece processo de aquisição centralizada pelo Ministério da Saúde do medicamento toxina botulínica tipo A (100u injetável - por frasco-ampola) do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.

Art. 1º Fica estabelecida a aquisição por meio de processo centralizado pelo Ministério da Saúde do medicamento toxina botulínica tipo A 100U injetável - frasco-ampola, constante do Grupo 06, subgrupo 04 (Medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica) da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais (OPM) do Sistema Único de Saúde, conforme identificação a seguir:

0604550014	Toxina botulínica tipo A 100 U injetável - frasco-ampola
------------	--

O SUS disponibiliza ainda o diazepam através do Componente Básico da Assistência Farmacêutica para o tratamento da espasticidade, os demais medicamentos não estão disponíveis no SUS (baclofeno,tizanidina,canabinoides e fenol)

A fisioterapia e a reabilitação física com equipe multidisciplinar estão disponíveis no SUS como medidas não farmacológicas.

##### 6) Sobre a liberação pela ANVISA



A toxina botulínica tem indicação aprovada na ANVISA:

- Tratamento de estrabismo e blefarospasmo associado com distonia, incluindo blefarospasmo essencial benigno ou distúrbios do VII par craniano em pacientes com idade acima de 12 anos.
- Tratamento de distonia cervical
- Tratamento de espasmo hemifacial
- Tratamento de espasticidade muscular
- Tratamento de linhas faciais hipercinéticas
- Tratamento de hiperidrose focal palmar e axilar
- Tratamento de incontinência urinária causada por hiperatividade neurogênica do músculo detrusor da bexiga, não tratada adequadamente por anticolinérgicos
- Profilaxia em adultos de migrânea crônica/enxaquecas crônicas e refratárias com comprometimento importante da qualidade de vida e das atividades diárias (laborativas, sociais, familiares e de lazer).

A tizanidina(Sirdalud®) tem registro na ANVISA sendo indicada para espasticidade de distúrbios neurológicos como a paralisia cerebral, dentre outros.

## 7) Sobre a incorporação pela CONITEC

Há um relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS(CONITEC) de Nov/2016, Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Distonias e Espasmo Hemifacial que contempla o uso de toxina botulínica nas seguintes situações clínicas:

CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

---

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade) – (85) 99689-0669 (Maria Andreína)

[nat.ceara@tjce.jus.br](mailto:nat.ceara@tjce.jus.br)



G24.3 Torcicolo espasmódico

G24.4 Distonia orofacial idiopática

G24.5 Blefaroespasma

G24.8 Outras distonias

G51.3 Espasmo hemifacial clônico

G51.8 Outros transtornos do nervo facial

A tizanidina **não** tem recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS(CONITEC) sobre o seu uso na paralisia cerebral/espasticidade; há em uma ficha técnica sobre medicamentos da CONITEC de 2015, uma recomendação não avaliada para o tratamento da dor crônica.

#### 8) Do fornecimento da medicação pelo SUS

A toxina botulínica A faz parte da Relação Nacional de Medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (RENAME 2017)  
O medicamento tizanidina **não** faz parte da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME 2017)

#### 9) Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou de órgão público

Há um PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS sobre ESPASTICIDADE do Ministério da Saúde de 2009 que contempla o uso da toxina botulínica tipo A.





### 10) Custo da medicação

	Tabela de preços da medicação (preço por)				
	PF	PMC ICMS 0%	PMG	Custo médio estimado do tratamento mensal (04 AMP/6meses)	Custo global médio estimado do tratamento (ano)
<b>Medicamento</b>					
<b>Toxina</b>	R\$1.078,64	R\$	R\$1.315,42	R\$ 4.314,56 – 5.261,68	R\$8.629,12 – 10.523,36
<b>Botulínica</b>	R\$1.345,77	R\$1.860,45	R\$2.268,84	R\$5.383,08 – 9.075,36	R\$10.766,6 – 18.150,72
<b>Prosigne® (CRISTÁLIA)</b>	PF: Preço de fábrica				
<b>BOTOX®</b>	PMC: preço máximo ao consumidor				
<b>(ALLERGAN)</b>	PMG: preço máximo ao governo				



Medicamento	Tabela de preços da medicação (preço por)				
	PF	PMC ICMS 0%	PMG	Custo médio estimado do tratamento mensal (04 caixas=120cp)	Custo global médio estimado do tratamento (ano)
Tizanidina (UNICHEM)	R\$ 18,4	R\$24,68	R\$30,72	R\$ 73,6 – 122,88	R\$883,2 – 1.473,6
Sirdalud® (NOVARTIS)	R\$28,7	R\$38,50	R\$47,91	R\$114,8 – 191,64	R\$1.377,6 - 2.299,68
	<b>PF:</b> Preço de fábrica <b>PMC:</b> preço máximo ao consumidor <b>PMG:</b> preço máximo ao governo				

### 11) Conclusões

O medicamento Toxina Botulínica A é aprovado pela ANVISA, faz parte da Relação Nacional de Medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (RENAME 2017) e dos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas/MS. Está elencado de acordo com a Portaria 1554 de 2013 do Ministério da Saúde que dispõe sobre as regras de financiamento e execução do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), para o tratamento de das seguintes patologias:

- G041 - Paraplegia espástica tropical
- G241 - Distonia familiar idiopática
- G242 - Distonia não-familiar idiopática
- G243 - Torcicolo espasmódico
- G244 - Distonia orofacial idiopática
- G245 - Blefaroespasma
- G248 - Outras distonias
- G518 - Outros transtornos do nervo facial
- G800 - Paralisia cerebral quadriplégica espástica
- G801 - Paralisia cerebral diplégica espástica
- G802 - Paralisia cerebral hemiplégica espástica
- G811 - Hemiplegia espástica



- G821 - Paraplegia espástica
- G824 - Tetraplegia espástica
- I690 - Seqüelas de hemorragia subaracnoidea
- I691 - Seqüelas de hemorragia intracerebral
- I692- Seqüelas de outras hemorragias intracranianas não traumáticas
- I693 - Seqüelas de infarto cerebral
- I694 - Seqüelas de acidente vascular cerebral não especificado como hemorrágico ou isquêmico
- I698 - Seqüelas de outras doenças cerebrovasculares e das não especificadas
- T905 - Seqüelas de traumatismo intracraniano
- T908 - Seqüelas de outros traumatismos especificados da cabeça

Em nosso meio, existem três apresentações comerciais da toxina botulínica, todas do tipo A, registradas na ANVISA e comercializadas pelos laboratórios Allergan, Biossintética e Cristália.

O Estado do Ceará adquire e disponibiliza atualmente o medicamento **Toxina botulínica A (Prosigne®) 100U do laboratório Cristália**, nas seguintes unidades de referência: Hospital Geral de Fortaleza, Hospital Infantil Albert Sabin e Hospital Universitário Walter Cantídio.

O paciente em questão, portador de paralisia cerebral, deverá ser encaminhado do Posto de Saúde em que se trata para que deste receba um encaminhamento a uma das seguintes unidades: Hospital Universitário Walter Cantídio, Hospital Geral César Cals ou Hospital Geral de Fortaleza.

O medicamento Tizanidina (Sirdalud®) é aprovado pela ANVISA, mas **não** faz parte da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME 2017) nem se encontra nos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde para Medicamentos Excepcionais. Também não está em nenhum dos medicamentos disponíveis na Secretaria de Saúde do Estado. O seu custo ao ano está estimado entre R\$883,20 a R\$ 2.299,68.

## 12) Referências



1. Botox® Allergan(Bula).[www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br)
2. Sirdalud® (Cloridrato de tizanidina) Novartis Biociências SA (Bula).  
[www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br)
3. K.C.K.Kuban, and Alan Leviton. Cerebral Palsy.Review Article.NEJM 1994;330:188-195.
4. Pediatric Drugs.Volume 19, Online First, In Press. AbobotulinumtoxinA: A Review in Pediatric Lower Limb Spasticity.Yahiya Y. Syed.August 2017, Volume 19, Issue 4, pp 367–373.
5. Ministério da Saúde.Gabinete do Ministro.PORTARIA Nº 2.979, DE 4 DE DEZEMBRO DE 2013.
6. Ministério da Saúde.Secretaria de Atenção à Saúde.PORTARIA Nº 377, DE 10 DE NOVEMBRO DE 2009.
7. Ministério da Saúde.Gabinete do Ministro.PORTARIA Nº 1.554,de 30 de JULHO de 2013
8. Cerebral palsy.[www.cerebralpalsy.org](http://www.cerebralpalsy.org)
9. Rekand T. Clinical assessment and management of spasticity: a review.Acta Neurol Scand: 2010: 122 (Suppl. 190): 62–66.2010 John Wiley & Sons A/S
10. Montane E, Vallano A, Laporte JR. Oral antispastic drugs in nonprogressive neurologic diseases. Neurology.2004;63:1357–63.
11. Dai AI, Wasay M, Awan S. Botulinum toxin type A with oral Baclofen versus oral Tizanidine: a nonrandomized pilot comparison in patients with cerebral palsy and spastic equinus foot deformity. J Child Neurol 2008;23:1464–6.
12. Practice Parameter: Pharmacologic treatment of spasticity in children and adolescents with cerebral palsy (an evidence-based review) Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. Neurology® 2010;74:336–343
13. Lindsay C, Kouzouna A, Simcox C, Pandyan AD.Pharmacological interventions other than botulinum toxin for spasticity after stroke.-Cochrane Database of Systematic Reviews 2016,Issue 10. Art.No.:CD010362. DOI:10.1002/14651858.CD010362.pub2. [www.cochranelibrary.com](http://www.cochranelibrary.com)



14. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: Espasticidade. CONITEC. Ministério da Saúde. Nov/2016.
15. Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC -15. Outubro, 2012.
16. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais : RENAME 2017 / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. – Brasília : Ministério da Saúde, 2017. 210 p. ISBN 978-85-334-2517-0.
17. Princípios ativos: toxina botulínica e tizadipina em Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos - CMED preços máximos de medicamentos por princípio ativo atualizada em 21/07/2017.